115

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1916 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Arthur GRIMBERG

Né le 11 Décembre 1890, à Darabani (Roumanie).

LES TYPHOÏDES INTRIQUÉES

PSEUDORECHUTES — PSEUDORÉCIDIVES

Président : M. A. CHANTEMESSE, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1916

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen	M. LANDOUZY.
Assesseur	M. G. POUCHET.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale.	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	Auguste BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	N...
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale.	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	N...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUÉNU. N... HARTMANN.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	BAR. COUVELAIRE. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.

Agrégés en exercice :

MM. ALGLAVE	MM. GUILLAIN	MM. LÉRI	MM. ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	LOEPER	ROUVIÈRE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MAILLARD	SAUVAGE
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	TANON
CHAMPY	LECÈNE	NOBÉCOURT	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OKINCZYC	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	OMBREDANNE	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY	ZIMMERN
GRÉGOIRE	LEREBOULLET	RETTERER	
GUÉNIOT		RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR A. CHANTEMESSE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HÔPITAUX

En hommage de profonde admiration et de respectueuse reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de m'associer à son travail.

A MES PARENTS

Cet humble hommage n'est en rien comparable aux sacrifices que vous avez consentis et aux peines que vous vous êtes données pour moi. Il n'est qu'une garantie de ma grande reconnaissance et de mon profond amour.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur L. PIQUÉ (1911-1912)

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

EXTERNAT

Monsieur le Professeur agrégé Léon BERNARD (1912-1913)

Médecin de l'Hôpital Laënnec

Monsieur le Docteur A. BÉCLÈRE (1913-1915)

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Monsieur le Professeur agrégé VAQUEZ (1915)

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Monsieur le Professeur CHANTEMESSE (1915-1916)

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A NOS AUTRES MAITRES

Monsieur le Docteur Paul HALBRON

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur LORTAT-JACOB

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur agrégé Raymond GRÉGOIRE

Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur BAUDET

Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur MAINGOT

Radiographe de l'Hôpital Laënnec

AVANT-PROPOS

Ce travail est basé sur l'observation de 160 typhiques de différents hôpitaux de Paris. Quelques-uns de ces malades sont du service de l'Hôtel-Dieu de M. le professeur Chantemesse. La majorité des vaccinés que nous avons examinés ont été soignés à l'ambulance de l'École Polytechnique. La plupart des observations pourtant ont été prises grâce à l'obligeance de MM. les médecins des hôpitaux, qui nous ont permis d'étudier leurs malades et nous ont donné la facilité de le faire. Nous leur en exprimons toute notre reconnaissance.

Nous remercions particulièrement MM. les professeurs Landouzy, Achard, Marfan; M. le professeur agrégé Legry, MM. les médecins des hôpitaux Auclair, Brault, Galliard, Florand, Oulmont, Thiroloix, Josué.

Sur ces 160 malades, nous avons fait environ 1.500 prises de sang par ponction intraveineuse. Nous avons donc fait environ 1.500 agglutinations macroscopiques et mensuratives.

Dans ce nombre nous avons fait la séparation des agglutinines chez environ 50 malades.

Nous avons pratiqué une trentaine d'hémocultures, qui ont été complétées (la moitié environ) par la séparation des bacilles dans le sang.

En exposant ainsi les difficultés que nous a présentées notre tâche, nous nous sentons obligé d'exprimer notre profonde gratitude à notre maître M. le professeur Chantemesse, qui en toute occasion nous a aidé de ses savants conseils et a soutenu notre volonté d'arriver au but.

Nous voulons aussi nous acquitter d'un agréable devoir en

remerciant et exprimant notre reconnaissance à Mlle Andrée Louvat, infirmière-major à l'ambulance de l'École Polytechnique, pour la bienveillance que nous avons toujours rencontrée dans son service de contagieux, qu'elle soigne avec un inlassable dévouement.

Enfin nous exprimons nos remerciements à M. Pierre Creuzé, préparateur au laboratoire d'Hygiène.

LES

TYPHOÏDES INTRIQUÉES [1]

CHAPITRE PREMIER

DIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Sérodiagnostic. — L'agglutination a été considérée pendant longtemps comme un moyen certain et précis de diagnostic de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes. La facilité que l'on a pour le pratiquer, a contribué en grande partie à le répandre dans la pratique. Toutefois, en ces dernières années on a douté de sa valeur et quelques auteurs sont allés jusqu'à lui nier toute importance. Bernard et Paraf pensent qu'il n'est d'aucune utilité chez les vaccinés. Rist croit que le sérodiagnostic ne peut établir aucune différence entre les diverses typhoïdes.

On constata, en effet, que dans le sang des typhiques il apparaissait des agglutinines, non seulement pour l'une des espèces typhiques, mais encore pour les autres. En rapprochant ces résultats des conclusions de l'expérience sur les animaux, on a conclu que c'était là des coagglutinines, ou agglutinines de groupe. Ayant repris cette étude, nous avons pu nous convaincre qu'il y avait une très grande différence entre les coagglutinines produites expérimentalement chez l'animal et ces coagglutinines que nous retrouvons chez les typhiques.

(1) Au sujet des idées et techniques exposées dans ce travail, voir : A. Chantemesse et A. Grimberg. Les fièvres typhoïdes intriquées *Bulletin de l'Académie de médecine*, Juin 1916, et *Presse Médicale*, 15 et 22 juin 1916.

Hémoculture. — L'apparition de cette nouvelle méthode, rendue si simple avec le procédé de culture sur bile, a mis dans l'ombre le sérodiagnostic. Méthode paraissant précise et scientifique, l'hémoculture devait prendre la première place.

Toutefois nous démontrerons qu'il n'en est pas tout à fait ainsi. L'hémoculture est plus précoce que le sérodiagnostic, ce qui représente son avantage indiscutable ; mais en dehors de ce fait, il nous a paru que le sérodiagnostic, — répondant à une réaction spécifique, — donne une meilleure idée de l'évolution de l'infection.

Défauts de l'hémoculture. — 1° Elle n'est positive que pratiquée assez tôt. En général, d'après les statistiques récentes, elle n'est positive qu'en 50 °/₀ des cas.

2° Elle est plus difficile à pratiquer que le sérodiagnostic; les erreurs sont fréquentes chez les praticiens insuffisamment habitués aux travaux de laboratoire.

3° Telle qu'on la réalise actuellement, elle ne donne que la réaction du microbe prédominant. Elle ne peut pas faire diagnostiquer une intrication de typhoïdes. Cependant, grâce à la séparation des bacilles suivant la technique indiquée plus loin, elle peut donner une idée de la septicémie actuelle. Il faudra compléter cette notion par la mensuration du pouvoir agglutinant.

Cette mensuration, qui est facile, ne donne pas seulement la clef du diagnostic, elle peut encore renseigner utilement sur le pronostic de l'intoxication typhique.

MARCHE SUIVIE DANS CE TRAVAIL

Sérodiagnostic mensuratif. — Nous avons pratiqué le sérodiagnostic à l'œil nu dans des conditions rigoureusement identiques, toujours avec une suspension dans l'eau, de microbes tués par la chaleur, exactement dosée à un milliard de bacilles par cm³. L'examen était répété tous les 5-6 jours. Nous avons

eu ainsi la possibilité de construire des courbes différentes, donnant une idée plus ou moins exacte de l'intrication.

Saturation des agglutinines. — Pour nous assurer de l'indépendance des courbes d'agglutination, et pour nous mettre à l'abri des agglutinines de groupe, nous avons eu recours à la saturation exacte des agglutinines. En effet, la saturation de l'agglutinine entraîne la disparition d'une coagglutinine, elle n'entraîne pas la disparition d'une seconde agglutinine véritable.

Nous avons été conduit, en faisant la saturation, à la notion de cosaturations. Cette notion explique pourquoi il n'est pas indifférent d'employer — pour faire le diagnostic mensuratif — des bouillons de culture forcément variables en concentration, d'un jour à l'autre.

Séparation des bacilles typhiques. — Enfin, nous avons été conduit à trouver une méthode qui permette de surprendre les bacilles typhiques associés dans le sang. Pullulant ensemble, ces microbes sont masqués par une seule espèce, qui prend la prédominance sur les autres. Cette prédominance fait que les réactions de l'ensemble sont celles de cette espèce favorisée. Ceci explique pourquoi on ne s'est pas demandé si les typhiques dont on examinait le sang, n'étaient pas atteints de typhoïdes intriquées.

La fièvre typhoïde est souvent une maladie plurispécifique. — Les résultats que nous ont donnés les méthodes dont nous venons d'exposer les principes sont concordants.

La fièvre typhoïde de Louis, la dothiénenthérie de Bretonneau est souvent due à plusieurs espèces de germes typhiques associés.

La variabilité de la courbe de température et du tableau clinique de la typhoïde n'est pas due seulement à la diversité du germe infectieux ou à la résistance organique plus ou moins efficace, mais elle est surtout dépendante du mélange, de l'association, plus ou moins précoce, plus ou moins inégale des espèces de bacilles du groupe typhique.

Ceux-ci envahissent l'organisme tantôt ensemble, d'emblée, tantôt successivement, l'un préparant le terrain à l'avènement de l'autre. Quand l'organisme en a fini avec l'un, l'autre se met

à pulluler dans un milieu devenu impropre à la culture du premier. Cet envahissement se traduit sur la courbe thermique tantôt par une réitération, tantôt par une rechute.

Ce ne sont évidemment là que des pseudoréitérations, des pseudorechutes, de véritables maladies nouvelles, juxtaposées à la première et la continuant.

La typhoïde est une maladie cyclique. — En ce sens, la fièvre typhoïde nous a paru avoir une évolution cyclique. Si, en clinique, elle semble ne pas l'être, c'est qu'elle est trois fois cyclique. Les cycles de la typhoïde et des deux paratyphoïdes s'entre-croisent ou se suivent à plus ou moins grande distance, commencent ensemble ou successivement, et peut-être s'entremêlent à une autre maladie, l'entérococcémie (comme nous avons pu le constater deux fois). C'est cela qui donne l'aspect si différent des typhoïdes.

Typhoïdes intriquées. — Tantôt, le malade se débarrasse d'emblée des trois maladies. Il en est quitte pour quelques jours de fièvre un peu plus élevée, et cela n'est même pas constant. La pullulation des bacilles du groupe typhique, côte à côte, dans le sang du malade, ne semble pas influencer beaucoup sur la gravité de la maladie.

En effet, si les trois bacilles sont capables de coexister dans le sang, ils se gênent néanmoins les uns les autres. L'un d'eux prend d'ordinaire la prédominance, les autres sont masqués et plus ou moins étouffés. On comprend dès lors que de cet antagonisme entre les éléments envahisseurs, la résistance organique est seule à tirer profit.

Mais, si la toxicité des premiers jours n'est presque pas augmentée, ou est légèrement accrue, le malade a le bénéfice d'une vaccination triple, complète, d'emblée, ce qui le met à l'abri de la prolongation de la maladie, de ces stades subfébriles où s'épuise la résistance organique, des pseudorechutes plus ou moins graves, de toute récidive ultérieure.

Pseudorechutes. — Au contraire, si un seul germe a été en cause, si la typhoïde a été incomplète, tronquée, s'il y a eu seulement typhoïde éberthienne ou paratyphoïde, le malade est

menacé encore de la rechute. Pendant plusieurs semaines, il montera, le soir, à 37°5, à 38 degrés, de temps en temps à 39°; d'autres fois, il y aura une véritable rechute. La courbe d'agglutination et la saturation des agglutinines, démontrent que ces stades subfébriles, ces rechutes sont de nouvelles infections, différentes de la première.

Succession des infections. — Le plus souvent, c'est le bacille d'Eberth qui commence. Mais il y a des cas assez fréquents où un A ou un B ouvre la porte au bacille d'Eberth. Celui-ci se trouve toujours dans les bispécifiques et presque toujours dans les monospécifiques. D'après la mortalité, il semble que c'est aussi l'Eberth qui donne la plus grande gravité. En effet, sur 13 cas de mort que nous avons examinés, le T se trouve toujours, le A 7 fois et le B 4 fois.

Typhoïde et vaccination. — Dans un autre ordre d'idées, nous voyons que la fièvre typhoïde met *presque* toujours à l'abri d'une récidive, développant ainsi dans le sang des propriétés immunisantes, non seulement contre l'Eberth, mais encore contre les bacilles paratyphiques. Il n'en va pas de même avec le vaccin antityphoïdique éberthien seul. Celui-ci n'immunise que contre la typhoïde éberthienne. Il n'immunise pas contre les paratyphoïdes. Il semblerait même le contraire (Rist). Nous avons vu nous-même un malade qui a fait une para B, la semaine qui suivait sa vaccination (Le Nor..., page 39). La courbe que présente ce malade est en tous points semblable à celle des typhoïdes intriquées; mais ici l'infection éberthienne a été heureusement remplacée par du vaccin mort.

Pourquoi cette différence?

Nos recherches nous permettent de répondre à cette question. En effet, les typhoïdes intriquées sont complètement vaccinantes. Elles ne peuvent plus récidiver.

Pseudorécidives. — La récidive dans la fièvre typhoïde n'en est pas une. C'est une pseudorécidive. C'est une nouvelle infection typhique différente de la première.

Nous avons eu ainsi l'occasion de voir une malade (Rouss., page 43) qui, en 1910, a présenté une maladie assez légère, que l'on a diagnostiquée embarras gastrique. On sait que la plupart

des embarras gastriques fébriles ne sont que des typhoïdes légères. C'était le cas de notre malade. Elle récidive en 1916, mais cette récidive est une paratyphoïde A, différente de la première infection qui a été une typhoïde éberthienne.

La typhoïde n'est réellement complètement vaccinante qu'en 70 p. 100 des cas, quand elle est trispécifique. Dans 20 p. 100 des cas, elle est bispécifique et peut *se compléter* ultérieurement. Enfin, *a fortiori*, pourra-t-elle se compléter par une récidive quand elle a été donnée par un seul germe, 10 p. 100.

La vaccination monospécifique est incomplètement vaccinante, comme les typhoïdes monospécifiques. Elle ne vaccine que contre l'Eberth, tandis que les foyers infectieux contiennent probablement les trois germes. Le bacille d'Eberth ne pourra pas se développer chez les vaccinés, tandis que les paratyphiques se développeront très bien.

En examinant, en effet, les courbes d'agglutination des paratyphiques vaccinés, nous voyons que la courbe T reste invariable, témoignant ainsi de l'immunité anti-éberthienne, tandis qu'évolueront les courbes A et B, correspondantes à l'infection actuelle.

La vaccination par un seul germe est donc insuffisante. Elle peut être dangereuse par la prédisposition qu'elle crée à l'envahissement de l'organisme par les deux autres germes typhiques. Les vaccinés qui, pour différentes causes, reçoivent une grande quantité de vaccin à la fois, ont à subir de ce fait un choc qui peut déclancher le même mécanisme préparateur que déclanche la vraie infection éberthienne.

Le sérodiagnostic paradoxal. — On s'est beaucoup étonné dernièrement de quelques observations où le sérodiagnostic était en complet désaccord avec l'hémoculture. Il semblait, en effet, tout à fait extraordinaire qu'une réaction spécifique telle que l'agglutination réponde à un autre microbe que celui que l'on trouve effectivement dans le sang.

L'explication est bien simple.

Quand on pratique l'hémoculture, les bacilles typhiques qui ont commencé l'infection ont déjà pu disparaître du sang. La réaction agglutinante correspondante reste quand même. Ce que l'on trouve dans le sang, c'est le microbe de la sep-

ticémie récente, septicémie qui s'est surajoutée à la première.

Ainsi, chez Serr. (page 22), tandis que l'agglutination et la saturation faisaient croire à une association T et B, l'hémoculture nous a révélé l'existence des germes T et A. En effet, dans ce cas, le B a commencé la série des infections, le T a suivi et enfin est apparu le A.

* * *

Nous rattacherons à ces faits une autre observation, courante, mais inexpliquée. Quand on fait le sérodiagnostic au microscope, on remarque, le plus souvent, le fait suivant : à côté de gros paquets de microbes agglutinés, il y en a d'autres que le sérum agglutinant n'inquiète pas du tout, et qui continuent à se mouvoir dans le champ microscopique, avec la même agilité qu'avant. L'observation analogue peut être faite avec les hémocultures que l'on veut agglutiner par du sérum spécifique, pour vérifier l'espèce microbienne trouvée.

La cause de cette exception pour certains de ces microbes se trouve dans le fait de l'association des bacilles typhiques. Dans le premier cas, la souche microbienne dont on dispose n'est pas absolument pure. Provenant elle-même d'une hémoculture isolée du sang d'un typhique, cette souche présente, à côté d'une grande prédominance d'une espèce, le T par exemple, un certain nombre de bacilles A et B. Si on met alors en présence une émulsion de ces microbes, avec un sérum de malades agglutinant surtout le T, ce sont les bacilles d'Eberth qui se trouveront seuls agglutinés.

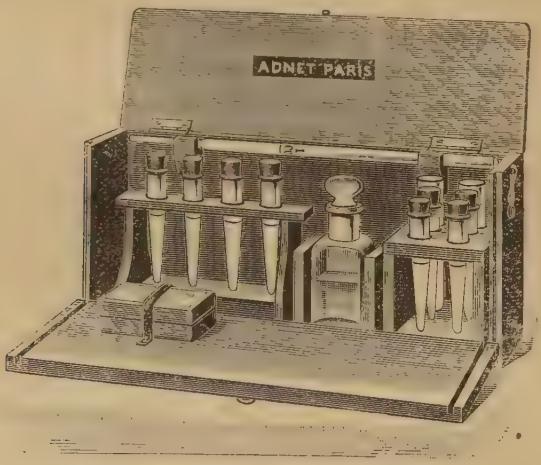
De même dans les hémocultures que l'on met en présence d'un sérum spécifique agglutinant, seront seuls agglutinés les microbes de l'espèce correspondante au plus grand pouvoir agglutinant du sérum.

Utilité du sérodiagnostic mensuratif. — Pour se rendre compte de l'intrication successive des infections typhiques, nous pensons qu'il est donc nécessaire de pratiquer le sérodiagnostic répété et mensuratif. L'hémoculture est un moyen plus précoce, mais le sérodiagnostic donne une idée plus exacte. Les deux méthodes se complètent, elles ne s'excluent nullement.

CHAPITRE II

SÉRODIAGNOSTIC MACROSCOPIQUE ET MENSURATIF
TECHNIQUE

Ce procédé, a été utilisé par M. Chantemesse dans son laboratoire depuis 1911 et exposé au Congrès français de Médecine par MM. Chantemesse et Rodriguez en 1912. Il est basé sur le fait qu'une émulsion de bacilles typhiques, exactement titrée, se



laisse agglutiner d'une manière proportionnelle par un sérum contenant l'agglutinine spécifique et que la réaction se voit parfaitement à l'œil nu.

En employant toujours une émulsion de même concentration — 1 milliard de bacilles par cm³ — on obtient des résultats plus précis que par le sérodiagnostic microscopique où la richesse de microbes de la culture que l'on utilise est naturellement

variable d'un jour à l'autre et d'un bouillon de culture à l'autre.

En effet, cette concentration dépendra de la nature du bouillon, plus ou moins propice à la culture, de la vitalité du bacille ensemencé, de la quantité de microbes qu'on a pris sur l'anse de platine pour faire l'ensemencement, et du temps qui s'est écoulé depuis l'ensemencement jusqu'au moment où se pratique l'examen.

Instruments. — L'agglutination est faite dans des *petits tubes effilés* en bas, tout à fait semblables à un tube à centrifugation. Un trait circulaire indique l'endroit où devra se trouver la surface du contenu pour que celui-ci soit de 1 cm³.

La pipette dont on se sert est une pipette graduée, donnant 20 gouttes par cm³.

Les dilutions du sérum sont faites dans des petits *tubes à essais*.

Émulsion. — Celle-ci est titrée à 1 milliard de bacilles par cm³.

Les dilutions du sérum. — Nous employons d'ordinaire six dilutions de sérum.

I. — 1 goutte de sérum + 7 gouttes d'eau. Chaque goutte de la dilution contient 1 8 de goutte de sérum. En mélangeant une goutte de cette dilution avec 1 cm³ = 20 gouttes d'émulsion microbienne, on a une dilution totale de

$$\frac{1}{8} \times \frac{1}{21} = \frac{1}{168}$$

Inversement si le taux d'agglutination est 1 168, le tube qui donne ce taux contient 1 168 × 21 = 1, 8 de goutte de sérum.

De même en prenant 2 gouttes de la dilution, nous aurons

$$\frac{2}{8} \times \frac{1}{22} = \frac{1}{88}$$

En prenant 4 gouttes, on obtient le taux de 1 48.

Si donc, le dernier tube qui agglutine dans la série de tubes que nous faisons pour trouver le taux d'agglutination, est celui où nous avons mis une goutte de la première dilution, nous dirons que le taux d'agglutination est de 1/168.

II. — 1 goutte de sérum + 63 gouttes d'eau. Chaque goutte de cette dilution contient la 64ᵉ partie d'une goutte de sérum. On obtient avec 7, 5, 3, 2 gouttes de cette deuxième dilution

les chiffres respectifs de 250e, 350e, 500e, 650e, en calculant comme plus haut. Ces chiffres représentent le taux de la dilution totale dans chaque tube.

III. — Si nous prenons 1 goutte de la deuxième dilution et que nous y ajoutions 3 gouttes d'eau, nous aurons une dilution quatre fois plus grande que la dilution II. Chaque goutte de cette troisième dilution contiendra la *256e* partie d'une goutte de sérum.

On a, avec 7, 5, 4, 3, 2, 1 gouttes, des dilutions respectives de 950e, 1.250e, 1.350e, 2.000e, 3.000e, 5.000e.

IV. — 1 goutte de la troisième dilution +3 gouttes d'eau. Chaque goutte contient la 1.044e partie d'une goutte de sérum. On a, avec 3, 2, 1 gouttes, des dilutions respectives de 8.000e, 11.000e, 20.000e.

V. — 1 goutte de la quatrième dilution +4 gouttes d'eau. Chaque goutte contient la 4.176e partie d'une goutte de sérum.

VI. — 1 goute de la cinquième dilution +2 gouttes d'eau. Chaque goutte contient la 12.528e partie d'une goutte de sérum.

Précautions à prendre :

Opérer avec un sérum clair. Faire centrifuger au besoin.

Agiter fortement l'émulsion avant l'emploi. Il est bon de colorer d'une façon différente les diverses émulsions microbiennes dont on se sert pour éviter des confusions.

Rincer soigneusement la pipette avant chaque nouvelle opération. Aspirer de l'eau avec la pipette et jeter cette eau dans un autre verre. Ensuite souffler dans la pipette en appliquant un papier buvard à son autre extrémité.

Les tubes doivent être très propres et il est utile, mais non indispensable, qu'ils soient stériles.

Nombre de tubes. — Il serait très long de faire toute la série de dilutions pour chaque fois où l'on examine le sérum d'un malade. Or, comme le sérum ne perd que très lentement son pouvoir agglutinant, on peut pratiquer l'agglutination en deux fois consécutives. Une première fois nous faisons les deux premières dilutions. Si le dernier tube présente encore une agglutination visible, nous continuons le lendemain la série des dilutions. De même, quand le sérum d'un malade a déjà

été examiné antérieurement, nous prenons comme point de départ le taux d'agglutination donné par le dernier examen et nous mettons quelques tubes de dilution décroissante et d'autre part quelques tubes de dilution croissante.

Technique. — 1° Remplir les tubes d'émulsion jusqu'au trait.

2° Faire la dilution du sérum. Prendre 1 goutte de sérum; rincer la pipette; mettre le nombre de gouttes d'eau physiologique nécessaires à la dilution; *agiter fortement* le tube.

3° Après avoir rincé la pipette, distribuer dans les tubes le nombre de gouttes qu'on veut mettre pour obtenir les dilutions que l'on désire.

4° Agiter le tube à agglutination en le bouchant du pouce, tandis que le fond est tenu par la pulpe de l'index.

5° Laisser à la température du laboratoire douze à vingt-quatre heures.

Causes d'erreur. — 1° Emulsion. On ne l'a pas agitée avant l'emploi. Elle se trouve donc moins concentrée parce qu'elle a déposé.

On peut prendre du A ou du B pour du T ou inversement, si on n'a pas coloré diversement les émulsions.

2° On n'a pas agité le tube où l'on a fait la dilution, le sérum tombe au fond et on aspire, dans la pipette, de l'eau au lieu d'eau mélangée intimement au sérum.

3° On peut se tromper du nombre de gouttes à mettre dans chaque tube : écrire sur un morceau de papier collé sur le support, en regard de chaque tube, quel nombre de gouttes de quelle dilution nous avons l'intention d'y mettre.

4° Après avoir mis les gouttes de la dilution dans l'émulsion, si l'on n'agite pas fortement, l'eau qu'on a mis surnage l'émulsion microbienne et peut induire en erreur. Toujours mélanger fortement.

5° Parfois l'émulsion des tubes à agglutination dépose légèrement et on peut prendre ce dépôt pour une agglutination. On peut éviter cette erreur en ne considérant comme résultat positif que le cas où il y a des *grumeaux* très nets, et en comparant avec un *tube témoin* où on n'a pas mis de sérum.

CHAPITRE III

ÉVOLUTION DE LA COURBE DU TAUX D'AGGLUTINATION SES RAPPORTS AVEC LA COURBE THERMIQUE

Il est curieux de constater la très grande diversité de la réaction agglutinante chez les typhiques. Précoce, tardive, forte, faible, cette réaction apparaît à un certain moment de la maladie, pendant ou au déclin de la septicémie, ordinairement dans le second septenaire de la maladie. Elle augmente d'abord lentement puis très rapidement, atteint un maximum variable, puis descend d'abord assez vite, puis de plus en plus lentement, pour arriver en quelques semaines (parfois quelques mois) à un taux d'agglutination faible. Parfois même ce taux tombe à 0, comme c'est presque toujours le cas chez les malades qui ont réagi faiblement.

L'organisme produit des agglutinines plus fortes pour le B que pour le T; les plus faibles sont celles qui correspondent au para A. De même la réaction paraît plus précoce dans les infections à para B que dans les autres.

Réaction précoce. — Dall..., para B, monospécifique. Maladie très légère. Au dixième jour de la maladie : B = 60.000e, A = 0, T = 0.

Vau... Maladie très légère. Nous trouvons dans le sang les deux paratyphiques. Le T était disparu. Agglutination à la fin du second septenaire. T = 11.000e, A = 50e, B = 20e.

Réaction normale. — L'agglutination apparaît dès les premiers jours, mais reste très faible pendant toute la période

d'état (20e-100e). Elle subit ensuite une brusque augmentation pendant la chute de la température et atteint son maximum quelques jours après le début de la convalescence.

Les cas les plus nets de réaction normale sont présentés par les paratyphiques vaccinés, l'infection étant ici en général monospécifique.

Il n'en est pas de même chez les non-vaccinés. Souvent, chez ceux-ci, on observe la descente d'une courbe d'agglutinine alors que la fièvre n'est pas encore tombée. Ici, en effet, la courbe thermique serait déjà descendue si de nouvelles infections n'étaient pas entrées en scène. En ce cas, la réaction agglutinante n'est peut-être pas l'image fidèle de l'infection. Il est possible que des infections se produisent sans que l'organisme ait la force de répondre par ses réactions de défense coutumières. Ce n'est que plus tard que se manifestera la trace de la lutte qu'il a eu à subir contre les microbes envahisseurs.

Réaction tardive. — Les individus faibles, réagissant mal ou incomplètement, ont une réaction ordinairement tardive. Ainsi :

Sche... T. maximum 1/5.000; dans la septième semaine de sa maladie la température n'était pas encore retombée à 37 degrés.

Pas d'agglutination pour le A ou le B.

Hey..., 35 ans. La température était redevenue normale au cours de la 7e semaine. Cette malade n'a jamais agglutiné ni le A ni le B. Elle agglutine le T 1/350 au 34e jour de la maladie, 1/650 (41e jour), 1/2.000 (48e jour), 1/3.000 (54e jour), 1/5.000 (62e jour), 1/1.000 (68e jour).

Vaul..., 25 ans. Chute de la température le 30e jour de sa maladie. Maximum le 42e jour.

			PÉRIODE SUBFÉBRILE		
	28e	32e	37e	42e	49e
	—	—	—	—	—
T.	150	150	350	650	150
A.	0	25	25	75	25
B.	0	0	25	25	0

Nous voyons dans ces trois exemples une réaction tardive assez vigoureuse. Les deux premiers, surtout, montent très haut.

Réaction nulle. — Indépendamment des faits signalés par

plusieurs auteurs, d'hémoculture positive avec un sérodiagnostic négatif, nous citerons l'exemple d'une malade (Fro...), qui, cliniquement, a présenté une typhoïde, et qui n'a pas agglutiné une seule fois pendant tout le cours de la maladie, pour aucun des bacilles typhiques, en dépit des six examens pratiqués par nous, à une semaine d'intervalle.

Réaction faible. — Les réactions nulles doivent être très rares. Nous ne possédons que l'observation de la malade dont nous venons de parler. Il n'en est pas de même des réactions faibles. Celles-ci se rencontrent plus souvent. Ainsi :

Dep..., vacciné en avril 1915. Para A. Chute de la température le 21e jour de la maladie.

	12e	18e	23e	27e	33e	42e	49e
T. . . .	100	100	100	100	100	100	100
A. . . .	100	250	250	250	150	100	75

B = 0

Meunier. — *Jours de la maladie* :

	21e	26e	33e	42e	49e	55e	64e	72e
T. . .	0	20	100	50	20	0	0	0
A. . .	0	20	0	20	20	0	0	0
B. . .	0	0	0	0	20	0	0	0

Lelias. — *Jours de la maladie* :

	11e	19e	26e	33e	41e	47e	59e	66e
T. . .	0	50	250	150	150	50	50	0
A. . .	50	50	50	50	100	50	50	0
B. . .	0	0	0	0	50	50	50	0

Dousset. — *Jours de la maladie* :

	10e	18e	25e	32e	40e	51e	56e
T. . . .	50	50	150	100	50	0	0
A. . . .	100	150	100	50	50	50	0
B. . . .	0	20	100	50	50	0	0

Réaction forte. — Le maximum de la courbe peut être très élevé. Ainsi :

Gau.	Para B	100.000e
Cauët.	*Id.*	11.000e
Greb...	*Id.*	50.000e
Go...	Para A	3.000e
Fou...	T	50.000e

Signification des variations de la réaction agglutinante. — Nous voyons donc que la variabilité de la réaction agglutinante est très grande. Il nous a semblé que la cause des variations devait être cherchée dans l'état de résistance du malade. En effet, comme l'a montré M. Courmont, les agglutinations fortes correspondent à des typhoïdes rapidement vaincues, les agglutinations faibles ou tardives à une plus molle puissance de réaction.

Application au pronostic de la fièvre typhoïde. — Cette réaction présente, par conséquent, un élément de pronostic assez fidèle. L'agglutination ne peut pas faire prévoir les dangereuses complications de la dothiénentérie, mais nous croyons qu'elle peut donner une idée assez juste du degré d'intoxication. C'est à ce point de vue qu'elle est un élément du pronostic, qu'on devrait prendre en considération.

Ainsi Dep... (para A chez un vacciné), qui fait une fièvre relativement légère, reste affaibli pendant très longtemps. Meun... est décédée pendant la convalescence. Fr..., qui donna une réaction nulle, est dans un état très grave et présente de nombreuses escarres. Lel... meurt de tuberculose pulmonaire. Vaul... reste très affaiblie. Sab..., après trois mois de maladie, ne peut pas encore quitter le lit et présente des escarres multiples. Douss... reste extrêmement affaiblie.

Au contraire, tous les malades qui ont présenté des réactions fortes ont guéri très vite. Dall..., guéri en dix jours, peut entreprendre un voyage quelques jours après. Gau..., guéri en trois semaines ; Cau..., en trois semaines ; Fou..., en quinze jours.

C'est cette dépendance de la réaction agglutinante de la résistance de l'organisme, qui explique pourquoi, dans les pseudo-rechutes, la deuxième infection se manifeste par une courbe d'agglutination plus basse que la première, et la troisième plus basse que la seconde. La force de résistance, mise à une rude épreuve par la première infection, affronte moins bien la seconde et encore moins bien la troisième.

Inversement, chez les lapins qui reçoivent des vaccins différents, d'une façon successive, et dont la résistance organique est restée sensiblement la même, la deuxième et la troisième réactions sont aussi fortes que la première.

Application à l'interprétation des courbes d'agglutination dans les typhoïdes intriquées. — On peut conclure que, dans une fièvre typhoïde intriquée, les réactions seront d'autant plus faibles que les infections auxquelles elles correspondent auront été plus récentes.

Ainsi, chez la malade suivante :

Serr..., 23 ans. Entrée le 15e jour de sa maladie. Par la séparation des bacilles de l'hémoculture, nous trouvons dans son sang le *bacille d'Eberth* et le *paratyphique A* le jour de son entrée. Voici ses taux d'agglutination :

	16e	23e	29e	37e jour.
	—	—	—	—
T.	2.000	5.000	3.000	1.250
A.	50	100	100	150
B.	350	250	250	150

Dans cette observation, où nous nous sommes assuré par la saturation que les agglutinines étaient bien séparables, nous n'avons pas trouvé de paratyphique B dans son sang au moment de notre examen. L'agglutinine B, d'ailleurs, descend lentement au cours de la maladie. Il s'agit donc d'une petite infection para B, qui a ouvert la porte à la typhoïde. Le bacille d'Eberth a envahi ensuite l'organisme bien plus sérieusement que le B. Nous le retrouvons dans le sang le 15e jour de la maladie, mais, à ce moment, nous nous trouvons évidemment au déclin de la septicémie à T, l'agglutinine T montant très haut. Au contraire, l'agglutinine correspondante à la petite infection para A reste très faible, celle-ci étant la dernière venue.

La deuxième hémoculture, pratiquée quelques jours plus tard, resta négative.

Remarquons dans cette observation que la courbe du A, bien que très inférieure au T, n'est pas une coagglutinine. Nous admettrons donc que si dans un sérum on trouve une agglutinine forte et une deuxième agglutinine faible, celle-ci n'est pas forcément une coagglutinine de la première. Elle peut en être complètement indépendante. Son caractère distinctif est le fait qu'elle n'est pas parallèle à la première et évolue pour son propre compte.

Nous voyons en effet, dans l'observation de Serr..., que, pendant que le T descend, le A monte.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DES COAGGLUTININES ET DES AGGLUTININES QUELQUES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Avant d'exposer l'étude de l'intrication des courbes d'agglutination, il nous faut préciser ce que sont les coagglutinines vraies. En effet, leur étude n'a été faite dans les divers ouvrages que d'une façon assez sommaire, et on en est arrivé, dans quelques publications récentes, à énoncer des faits qui sont en contradiction avec l'expérimentation.

Les coagglutinines, hétéro-agglutinines ou agglutinines de groupe, sont des propriétés non spécifiques, existant simultanément dans le sérum, avec une agglutinine spécifique due à une intoxication réelle. Ainsi, en injectant du vaccin à plusieurs reprises, à des lapins, nous obtenons les réactions suivantes :

Lapin n° 9. — Vaccin T.

T	0	300	1.100	2.000	5.000	5.000	5.000
A	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	150	350	350

Lapin n° 7. — Vaccin A.

T	0	0	0	0	0	350	950	650
A	0	100	350	2.000	2.000	11.000	20.000	11.000
B	0	0	0	0	0	50	50	50

Lapin n° 11. — Vaccin B.

T	0	0	0	50	50	50	50
A	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	50	2.000	5.000	8.000	20.000

Caractères des coagglutinines. — Nous voyons, par ces

exemples, que les coagglutinines apparaissent *après* les agglutinines et que leurs courbes sont plus ou moins parallèles, augmentant et diminuant avec celle de l'agglutinine dont elles dépendent. Le maximum de la coagglutinine coexiste avec le maximum de l'agglutinine.

Les coagglutinines sont toujours beaucoup *plus faibles* que les agglutinines qui leur donnent naissance (Saquepée et Dopter). Nous les avons trouvées, dans nos recherches expérimentales chez le lapin, inférieures à 1/10 de la valeur de l'agglutinine.

Creusé (1), dans un cas de vaccination antityphoïdique monospécifique, par du vaccin Chantemesse, obtient T 1/40.000 pendant que les coagglutinines étaient A 1/500, B 1/400. Plus tard l'agglutination pour l'Eberth se faisait à 1/20.000, celle du para A était encore à 1/300, celle du para B à 1/200.

Ce cas concorde absolument avec toutes les autres expériences concernant les coagglutinines. Celles-ci sont toujours beaucoup plus faibles que les agglutinines, et varient dans le même sens que ces dernières.

Il est donc évident que, dans le cas du développement d'une coagglutinine, celle-ci ne doit pas entrecroiser, et devenir supérieure à la courbe de l'agglutinine elle-même.

Agglutinines. — Au contraire, si une seconde agglutinine vraie se développe dans le sang, la courbe de cette seconde agglutinine peut rencontrer, entrecroiser et dépasser la courbe de la première.

En effet, nous avons pu nous assurer de ce phénomène chez un lapin (n° 5).

	21 fév.	23	1er mars	6	8	15	24	9 avril
	—	—	—	—	—	—	—	—
T.	0	150	500	500	650	500	500	350
A.	0	0	0	0	0	650	300	350
B.	0	0	0	0	0	500	300	250

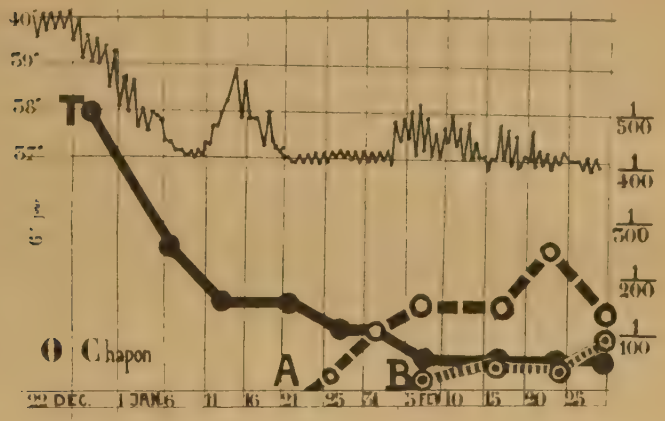
Ce lapin avait reçu 1/2 centimètre cube de vaccin T le 21 février, 1/2 centimètre cube de vaccin T le 28 février et 1 centimètre cube de vaccin mélangé A et B en proportion égale le 7 mars.

(1) P. Creusé. *Thèse de Paris*, 1912, Recherches sur la vaccination antityphoïde.

Nous voyons que la courbe du T monte de 0 à 650 et puis descend lentement. Celles de A et B montent plus rapidement à peu près au même taux et descendent plus vite ensuite. Cela tient à ce que le lapin se portait mieux le 7 mars qu'en février. Il avait, en effet, engraissé de 200 grammes.

Nous ne verrons pas une augmentation aussi grande des seconde et troisième agglutinines chez les typhiques. Ici la puissance de réaction est bien plus faible et nous aurons des agglutinines moins fortes.

Ainsi, dans la carte suivante :



Nous voyons ici le T en train de descendre au premier examen (fin du 2e septénaire). Cette agglutinine continuera dorénavant à descendre. Le malade est immunisé contre le bacille d'Eberth. Il ne l'est pas contre le paratyphique A et B. Effectivement il se produit d'abord une rechute avec laquelle apparaît la courbe A. Quand la température est redevenue normale, le malade était immunisé contre le T et le A. Deux semaines après, nouvelle rechute, qui se prolonge en un état subfébrile durant près de trois semaines. La courbe du B apparaît avec cette nouvelle rechute.

Le A et le B ne peuvent être considérés ici comme des coagglutinines. Leurs courbes ne sont ni beaucoup plus faibles d'une autre, ni parallèles à une autre. Ce sont des véritables

nouvelles agglutinines correspondantes à de nouvelles infections.

D'ailleurs nous avons appliqué ici la saturation des agglutinines pour les séparer. *Les coagglutinines disparaissent par la saturation de l'agglutinine* (Castellani). Une seconde agglutinine ne disparaît pas par la même opération.

Ces courbes sont donc indépendantes les unes des autres.

Indépendance des courbes des agglutinines. — Nous voyons déjà par l'observation de la courbe de Ois. Chap. et du lapin n° 5 que le développement d'une seconde agglutinine n'influe pas sur le développement de la première.

L'expérience sur les deux lapins suivants le démontre aussi.

Ces deux lapins avaient été soumis à plusieurs inoculations vaccinantes mixtes au mois de février. Le 24 avril ils agglutinent encore :

N° 6.	T 1/150	A 1/150	B 1/150
N° 3.	T 1/150	A 1/250	B 1/100

Nous injectons au premier 1 centimètre cube de vaccin T, au deuxième 1 centimètre cube de vaccin A, et répétons la même dose quelques jours plus tard.

Ils agglutinent le 15 mai.

N° 6.	T 1/5.000	A 1/160	B 1/100
N° 3.	T 1/150	A 1/3.000	B 1/100

Nous admettrons que :

1° Les coagglutinines sont *toujours* beaucoup inférieures à l'agglutinine spécifique qu'elles accompagnent. Leurs variations sont plus ou moins parallèles à celles de ces dernières;

2° Quand deux agglutinines vraies, spécifiques, évoluent dans le sang d'un animal, leurs courbes sont indépendantes, et ne s'influencent guère;

3° Si une des agglutinines est beaucoup supérieure à une deuxième agglutinine vraie, il peut y avoir une variation en même sens. En ce cas la deuxième agglutinine se trouve *augmentée* d'une coagglutinine. Par exemple chez les vaccinés (Voir Pignolet, Cauët, page 38).

4° Si dans le sang il existe une agglutinine forte et une faible, la deuxième n'est pas forcément une coagglutinine de la première (Voir Serrui, page 22).

5° Les coagglutinines disparaissent par la saturation exacte des agglutinines dont elles dépendent.

CHAPITRE V

SÉPARATION DES AGGLUTININES PAR LA SATURATION

Historique. — Castellani a montré que par l'épreuve de la saturation ou de l'absorption des agglutinines on pouvait reconnaître leur nature spécifique.

En mettant en présence un sérum agglutinant, avec le bacille spécifique correspondant, le sérum perd la faculté d'agglutiner le microbe avec lequel il était resté en contact. De même, les coagglutinines de groupe disparaissent en même temps que les agglutinines vraïes dont elles dépendent. Dopter appliqua cette méthode au diagnostic des pseudoméningocoques par la saturation des précipitines; Nègre et Raynaud au diagnostic des paramélitocoques.

La méthode employée dans toutes ces expériences n'est pas suffisamment exacte ; le nombre de microbes employés n'a pas été établi et on procédait par tâtonnements. Les résultats ne pouvaient être qu'aléatoires.

Cosaturation. — En effet, il n'est pas indifférent d'employer une quantité indéterminée — c'est-à-dire pouvant être excessive — de microbes. Il sera toujours facile de saturer l'agglutinine spécifique avec son microbe respectif, mais, en en employant une trop grande quantité, on finit par saturer aussi les agglutinines correspondant à une autre espèce microbienne. Il y a là des phénomènes de cosaturation qu'il importe de ne pas négliger, quand on veut faire par cette méthode la distinction entre une coagglutinine non spécifique et une deuxième agglutinine spécifique, correspondante à une deuxième infection.

Ainsi, chez un lapin injecté à plusieurs reprises avec du vaccin T, nous avions la réaction suivante : T 1/5.000, A = 0, B 1/350. L'agglutinine T est une agglutinine vraie ; au contraire, le B est une coagglutinine puisqu'il ne correspond pas à une réaction spécifique. Or, en versant dans le sérum une quantité croissante de bacilles B (jusqu'à 50 milliards de bacilles B, par goutte de sérum), nous arrivions à faire disparaître la réaction agglutinante pour le T.

Chez un malade à deux courbes intriquées et séparables par la saturation exacte, nous avions les résultats suivants : T 1/5.000, A 1/50, B 1/1.000. En employant environ 25 milliards de bacilles B par goutte de sérum, l'agglutination T disparaissait.

On peut faire ainsi disparaître l'agglutination T par le A et inversement, l'agglutination A ou B par le bacille T, etc.

Il résulte de ces phénomènes de cosaturation, qu'il est absolument indispensable, quand on veut faire la distinction entre une coagglutinine et une deuxième agglutinine spécifique, de doser exactement la quantité de microbes employés.

En résumé :

1° Les coagglutinines de groupe disparaissent par la saturation exacte de l'agglutinine qu'elles accompagnent. Elles ne survivent pas à la disparition de l'agglutinine qui les a fait naître et dont elles dépendent.

2° Au contraire, une autre agglutinine spécifique, qui doit son apparition dans le sang à une autre cause spéciale, c'est-à-dire à une autre espèce de microbe, ne disparaît pas par l'absorption exacte de la première agglutinine. Elle lui survit.

3° Cependant, si la saturation est surabondante pour une espèce microbienne, s'il y a sursaturation, elle peut agir sur une agglutinine de nature différente et la faire disparaître. La sursaturation entraîne la cosaturation. Quand on utilise cette méthode, il faut donc saturer exactement et craindre à la fois le défaut et l'excès.

Vérification chez le lapin. — Ces faits ont été contrôlés chez le lapin.

1° Vaccinant des lapins avec un seul germe, leur sérum présente à un certain moment des coagglutinines. En faisant la satu-

ration, nous avons vérifié que ces coagglutinines disparaissaient *en même temps* que les agglutinines.

2° Chez d'autres lapins injectés avec du vaccin mixte, la saturation de l'une d'entre les agglutinines n'entraîne pas la disparition des autres.

3° En employant toutefois un grand excès de bacilles pour saturer une des agglutinines, on pouvait arriver à cosaturer les autres.

* * *

Appliquant ces notions à l'étude des réactions agglutinantes du sérum des typhiques, nous avons pu constater les mêmes phénomènes.

Ainsi, supposons un sérum contenant une agglutinine véritable T, une coagglutinine B, et une deuxième agglutinine spécifique A, comme serait le cas du sérum d'un malade infecté par une association de bacilles d'Eberth et de paratyphiques A.

En saturant ce sérum par une quantité de bacilles d'Eberth, déterminée par la formule que nous donnons plus loin, nous verrons que le sérum aura perdu son pouvoir agglutinant le B et le T.

Au contraire, le paratyphique A continuera à être agglutiné. Nous conclurons que le A est séparable et indépendant du T. De même, si on emploie pour la saturation des bacilles paratyphiques A, le pouvoir agglutinant le T ne disparaîtra pas.

Si, toutefois, on emploie pour la saturation un nombre excessif de bacilles T (environ 6 à 8 fois plus grand que celui nécessaire à la saturation de l'agglutinine correspondante), on observe que le sérum finit par perdre la faculté d'agglutiner non seulement le T et le B, mais encore le A.

Hypothèse sur l'action prédisposante des typhoïdes. — Ce phénomène de cosaturation peut en quelque mesure nous donner une explication de la prédisposition que crée le développement d'un microbe du groupe typhique, à l'envahissement des autres. En effet, pendant la phase septicémique de l'une des espèces, se produisent peut-être des phénomènes chimico-biologiques, qui neutralisent l'immunité naturelle du malade vis-à-vis des autres espèces, et favorisent ainsi le développe-

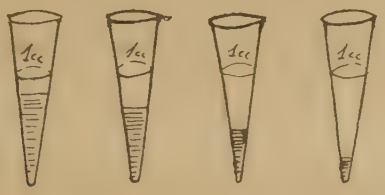
ment de celles-ci. Prenons comme exemple le cas de Serr... (voir p. 22). Pendant que se développe le T, nous voyons que la réaction B correspondante à une septicémie qui a disparue, descend assez rapidement. Or, il est possible que pendant le développement du B au début de la maladie, la présence de ce bacille dans le sang a, pour ainsi dire, cosaturé les propriétés immunisantes naturelles du sérum, contre le T et le A. Profitant de cette phase négative dans l'immunité, ces derniers microbes se sont développés dans le sang.

Hâtons-nous de dire que ces considérations n'ont pas été vérifiées par nous. La vérification consisterait à rechercher ce que deviennent les différentes réactions d'immunisation, depuis le début jusqu'à la fin de la septicémie.

Nous avons pu seulement observer plusieurs fois la descente plus accentuée de l'agglutinine correspondante à la première infection pendant le développement d'une seconde septicémie.

Technique. — *Quantité de bacilles à employer pour la saturation exacte de l'agglutinine.*

En faisant l'agglutination macroscopique et mensurative dans une série de tubes 1, 2, 3, ..., 15 ..., 20, on trouve par exemple



qu'il y a encore agglutination dans le tube n° 15, alors qu'il n'y en a plus dans le n° 16. Nous disons que le taux d'agglutination est déterminé par le tube n° 15, comme nous l'avons exposé plus haut, dans la description de la technique du sérodiagnostic.

Pourtant on pourra facilement voir que si dans ce tube il y a un petit culot d'agglutination, tous les bacilles contenus dans le centimètre cube d'émulsion n'ont pas été agglutinés. Loin de là ! Le liquide qui surnage le culot d'agglutination est encore opalescent.

Nous en conclurons que — puisque dans chaque tube il se

trouve 1 cm³ d'une émulsion à 1 milliard par cm³ — ce nombre de microbes est supérieur au nombre de microbes qu'il aurait fallu pour saturer la fraction de goutte de sérum qui s'y trouvait. Par exemple, le dernier tube qui agglutine encore contient 1/75e de goutte de sérum, ce qui fait dans 1 cm³ une dilution à

$$0 = \frac{1}{75 \times 21} = \frac{1}{1.575^e}.$$

Pour cette dilution correspondante à l'emploi de 1/75e d'une goutte de sérum, 1 milliard de bacilles est un chiffre beaucoup trop grand pour sa saturation, parce que le liquide qui surnage contient encore de très nombreux bacilles.

Si maintenant nous observons les tubes qui précèdent, nous verrons que, d'une part, le culot augmente au fur et à mesure que la quantité de sérum employée est plus grande, et que, d'autre part, le liquide qui surnage devient de plus en plus clair.

Il est évident, en effet, que plus la quantité de sérum est grande, plus le nombre de microbes nécessaires à la saturation est grand et moins il reste de bacilles non employés dans le liquide surnageant.

Nous trouverons ainsi un tube, par exemple le tube n° 3, où le liquide surnageant est tout à fait clair, où le culot rétracté prend un contour net, et où la quantité de sérum employée a été juste suffisante pour employer la quantité de microbes mis à sa disposition, c'est-à-dire 1 milliard.

Pratiquement, il est assez difficile de trouver ce tube par une simple inspection. En effet, la transition se fait lentement, la limite n'est pas nette, et l'on peut hésiter entre 3 à 6 tubes. Par divers tâtonnements, nous sommes arrivé au résultat suivant :

La quantité de sérum nécessaire pour agglutiner complètement 1 cm³ de l'émulsion à 1 milliard, est d'environ 22 fois plus grande que celle employée dans le dernier tube qui agglutine.

Or, c'est sur le chiffre exprimant le taux d'agglutination que nous sommes obligé de nous baser dans nos calculs, car ce chiffre est facile à établir et précis. Il nous a donc fallu une formule exprimant la relation qui existe entre ce chiffre, et la quantité de sérum nécessaire à saturer 1 milliard de bacilles, comme nous venons de l'exposer. Ainsi, le problème qui s'est posé était

le suivant : le taux d'agglutination étant de 1/0, quelle est la quantité de sérum nécessaire pour saturer 1 milliard de bacilles?

Et quelle est la quantité de bacilles nécessaires pour saturer une goutte de sérum, le taux d'agglutination étant 1/0?

1. — Le tube où le taux est 1/0 contient $1/0 \times 21$ de sérum comme nous l'avons montré à propos de la technique du séro-diagnostic (voir page 15). Si nous avions employé 2, 3... 5 gouttes de la dilution, la quantité de sérum se trouverait diluée 22, 23... 25 fois et, par conséquent, nous devrions diviser 0 par 22, 23... 25 fois, pour trouver la quantité de sérum mise dans le tube.

2. — La quantité de sérum qui sature 1 milliard de bacilles est environ 22 fois plus grande que celle qui se trouve dans le dernier tube qui agglutine, comme nous l'avons fait remarquer plus haut. Donc, cette quantité sera de :

$$22 \times \frac{1}{0 \times \frac{1}{21}} = \frac{1}{\frac{0}{22} \times \frac{1}{21}} = \frac{1}{\frac{0}{462}}.$$

3. — Or, si une fraction de goutte $1/x$ sature 1 milliard de bacilles, une goutte du même sérum saturera x milliards de bacilles.

Donc, si 1/0/462 sature 1 milliard de bacilles, une goutte entière en sature 0/462 milliards de bacilles.

4. — Cette formule peut s'écrire :

$$Q = 0 \frac{1 \text{ milliard}}{462}$$

où Q exprime la quantité de microbes à employer. On peut donc admettre que :

$$Q = 0 \times 2 \text{ millions.}$$

Cette dernière formule simple est presque toujours suffisante en pratique.

5. — Il nous faut toutefois remarquer qu'il y a des difficultés à saturer quand 0 dépasse 1/2.000. On est obligé alors d'employer une suspension microbienne de plus en plus concentrée, ayant une tendance à la précipitation spontanée. Ces bacilles précipités ont une puissance de saturation moins grande que les bacilles libres et isolés.

Il est donc préférable d'employer toujours un sérum dont le pouvoir agglutinant est inférieur à 1/2.000. Si le sérum à examiner agglutine au delà de ce chiffre, on n'a qu'à faire une dilution. Ainsi, si un sérum agglutine à 1/4.000, le diluer avec une quantité égale d'eau physiologique (1 goutte sérum + 1 goutte d'eau).

Au contraire, quand le pouvoir agglutinant est faible, il se produit des phénomènes de cosaturation. Employer en ce cas plusieurs gouttes. Ainsi, par exemple, si $\theta = 1/100$, nous employons 5-6 gouttes.

Notre formule devient en ce cas :

$$Q = \theta \times S \times 2 \text{ millions} \quad \text{pour } \theta \leqslant 2.000$$

où Q est la quantité de bacilles à employer, et S la quantité de sérum employée, exprimée en gouttes ou fraction de goutte.

Si, par exemple, le sérum à examiner agglutine au 1/5.000 et que nous employions 1/3 goutte.

$$Q = 5.000 \times \frac{1}{3} \times 2 \text{ millions.}$$

Si le sérum agglutine au 100e et que nous employions 7 gouttes,

$$Q = 100 \times 7 \times 2 \text{ millions.}$$

6. — En pratique, on a avantage à compter par goutte d'émulsion. Ayant à sa disposition une suspension de microbes à 3 milliards par cm³, et si la pipette que nous employons donne 30 gouttes de suspension, par cm³, chaque goutte d'émulsion contiendra 100 millions de bacilles. Il est bon de toujours compter le nombre de gouttes que donne la pipette avec l'émulsion que l'on emploie, car le nombre varie avec la concentration de la suspension.

Formule de saturation. — Le nombre de gouttes à employer sera donné par la formule suivante :

$$N = \frac{Q}{E}$$

où N est le nombre de gouttes à employer;

Q la quantité de microbes nécessaires pour la saturation ;

E le nombre de bacilles par goutte d'émulsion.

Or $Q = \theta \times S \times 2$ millions,

$$N = \frac{\theta \times S}{E} \times 2 \text{ millions},$$

où N est exprimé en fonction de θ.

Mode opératoire.

1° Après avoir trouvé le taux d'agglutination, laisser tomber dans un petit tube à essai une goutte de sérum si θ est entre 750 et 2.000. Si le taux est inférieur à 750, prendre plusieurs gouttes ; n'en prendre qu'une fraction de goutte si le taux est supérieur à 1/2000.

2° Calculer N et mettre en contact avec notre sérum, autant de gouttes d'émulsion, que ce chiffre nous indiquera.

3° Agiter le tube contenant le mélange sérum + microbes. Compléter à 1 centimètre cube avec de l'eau physiologique.

4° Laisser à la température ordinaire pendant douze à vingt-quatre heures.

5° Centrifuger jusqu'à l'obtention d'un liquide clair.

6° Aspirer ce liquide dans une pipette à boule stérilisée, *sans troubler le culot.*

7° Distribuer ce liquide d'une façon égale, dans trois tubes à agglutination contenant respectivement de l'émulsion T, AB.

8° Laisser l'agglutination se faire pendant douze heures.

Si par exemple nous avons saturé avec le bacille T un sérum contenant une agglutinine T, une coagglutinine B et une deuxième agglutinine A, le premier tube contenant de l'émulsion T n'agglutinera pas, le deuxième agglutinera et le troisième contenant de l'émulsion B n'agglutinera pas, la coagglutinine dépendante du T ayant disparue avec lui.

Précautions à prendre. — Il est préférable d'employer des tubes et des pipettes stériles. Se servir d'un sérum clair.

Bien agiter l'émulsion et les mélanges dans les tubes. S'assurer du nombre de gouttes que donne la pipette par centimètre cube d'émulsion.

Valeur de la méthode. — 1° Les agglutinines qui dispa-

raissent par la saturation exacte d'une autre agglutinine coexistant dans le sang, ne sont spécifiques et ne semblent pas être dues à une infection différente.

Toutefois, il nous paraît qu'il faut faire des restrictions à ce point de vue. Nous avons pu en effet trouver dans le sang des bacilles correspondants à une réaction agglutinante que nous considérions à tort comme une coagglutinine à cause de leur disparition par la saturation d'une autre agglutinine coexistante.

2° Deux agglutinines séparables par la saturation, correspondent à deux infections différentes.

Ce point confirmé par l'expérimentation nous semble indiscutable.

Résultats. — La saturation des agglutinines nous a donné des résultats très satisfaisants. D'une relative facilité, on peut s'assurer si deux agglutinines sont ou ne sont pas dépendantes l'une de l'autre. Nous l'avons appliquée à une cinquantaine de typhiques.

C'est cette méthode qui nous a permis de nous convaincre de l'existence des typhoïdes intriquées, avant d'avoir pu trouver les bacilles associés dans le sang.

CHAPITRE VI

PARATYPHOÏDES CHEZ LES VACCINÉS. — DIAGNOSTIC

Nous avons montré précédemment (page 26) l'*indépendance des courbes* d'agglutination chez le lapin, quand il ne s'agit pas de coagglutinines accompagnant et dépendant d'une agglutinine spécifique. L'étude des courbes des agglutinines chez les paratyphiques vaccinés nous apportera une nouvelle démonstration de ce fait.

Généralités. — Chez ces malades, la courbe résultant de la mensuration des agglutinines T nous montre une grande régularité. Elle est très peu variable (entre 50" et 250"). Ces petites variabilités peuvent n'être dues qu'à des erreurs de technique. Chez Pignolet (page 37), le T semble subir réellement une petite influence exercée par la courbe du T. Chez Cauët cette influence est assez manifeste, car le T monte à 350, en même temps que le B monte à 11.000. Ce serait là un cas où une deuxième agglutinine véritable serait augmentée d'une coagglutinine (page 26).

Chez Detang, vacciné quatre mois avant sa paratyphoïde, et Gouin vacciné six mois avant sa paratyphoïde, la courbe du T est régulièrement descendante. Ces cas sont à rapprocher de l'observation de Le Nor... que nous donnons plus loin.

Observations. — Nous possédons douze observations de paratyphiques vaccinés. Voici les principales, qui ont été suivies depuis le début jusqu'à plusieurs semaines après la chute de la température.

Joua..., *vacciné en été* 1915.

	15 janv.	17	20	24	31	5 févr.	16	25	28
T.	250	250	250	150	100	50	100	100	100
A.	0	35	50	35	1.250	5.000	1.000	1.000	650
B.	0	0	0	20	0	0	20	20	0

Gouin, *vacciné en avril* 1915. — La température devient normale le 10 novembre.

	4 nov.	6	* 21	27	2 déc.	10	22
T.	500	500	500	250	250	250	100
A.	650	650	3.000	1.000	950	650	250
B.	0	0	0	20	20	20	20

Detang, *vacciné en juin* 1915. — La température devient normale le 17 novembre.

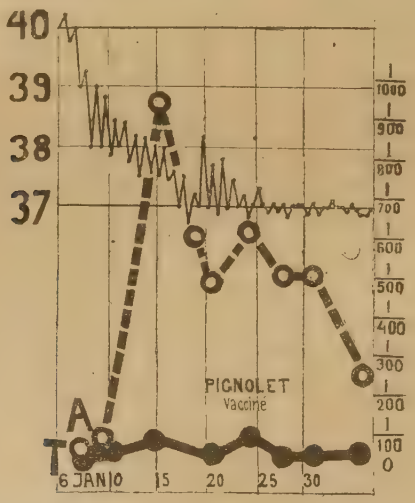
	28 oct.	30	1er nov.	4	7	11	15	21	27	2 déc.	10	22
T .	250	250	250	250	250	250	250	150	250	150	250	150
A .	50	50	50	50	50	650	2.000	3.000	1.350	350	100	50

Deparis (voir p. 20).

Cauët, *vacciné en janvier* 1915. — La température devient presque normale (37° et 37°4) le 12 janvier. Stade subfébrile du 13 au 24, puis du 27 janvier au 9 février (37°5).

	30 déc.	8 janv.	13	21	27	2 janv.	9	17
T.	50	100	350	50	50	50	50	50
A.	0	0	0	50	50	100	100	100
B.	2.000	5.000	11.000	5.000	3.000	3.000	3.000	2.000

Le stade subfébrile correspond à une petite infection para A.

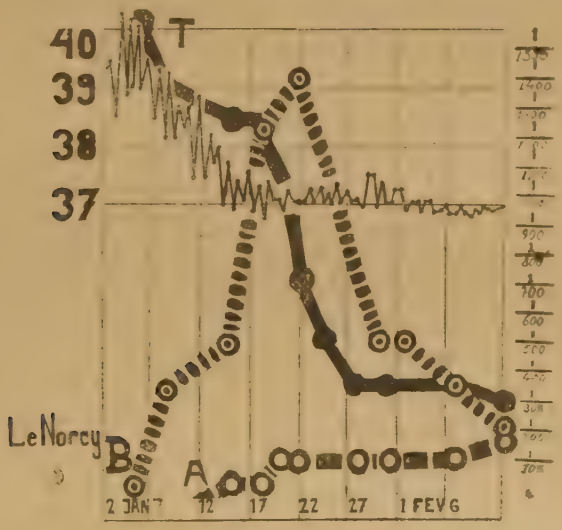


Pignolet, *vacciné en février* 1915.

* Le trait vertical de tous les tableaux indique la date de la chute thermique.

Dans cette observation, il y a une petite rechute vraie. On voit, en effet, la courbe du A, qui était tombée à 500 le 20 janvier, remonter à 650 quelques jours après.

Action prédisposante du vaccin monospécifique. — A ces observations de malades vaccinés plusieurs mois auparavant, nous devons rapprocher l'observation de Le Nor..., vacciné une semaine avant sa paratyphoïde. La succession est manifeste. Ce malade, vacciné en fin décembre 1915, entre à l'ambulance le 2 janvier avec de la fièvre. Il était malade depuis sa



vaccination. En examinant son diagramme on voit que : la courbe du T est régulièrement descendante par suite de sa vaccination. Elle n'affecte pas de rapport avec la température.

La courbe du B, qui était nulle d'abord, monte rapidement et atteint son maximum après la chute de la température, puis descend.

La courbe du A évolue très bas, mais est montante. Elle correspond à une petite période subfébrile.

Nous voyons chez ce malade, en dehors de l'indépendance des courbes, le fait qu'il complète sa vaccination mono-spécifique, par les deux paratyphoïdes.

Diagnostic des paratyphoïdes chez les malades vaccinés. — Nous voyons chez les malades, vaccinés depuis plus ou moins longtemps, que la courbe T due à la vaccination reste invariable ou presque, tandis que la courbe de la maladie actuelle évolue. Celle-ci monte de 0 à plusieurs mille, atteint son maximum après la chute de température, et redescend ensuite lentement. Rien de pareil avec la courbe du T. Celle-ci ne subit pas l'influence de la courbe thermique.

De ces faits, il découle une nouvelle méthode de diagnostic des paratyphoïdes chez les vaccinés, chez lesquels on n'a pas pu pratiquer l'hémoculture, ou bien chez lesquels celle-ci n'a pas donné de résultat.

Pour faire ce diagnostic, *il suffira de faire* 3-4 *fois*, à une semaine d'intervalle, *le sérodiagnostic mensuratif*. On pourra ainsi, dès le deuxième sérodiagnostic, se rendre compte de l'évolution respective des courbes. La comparaison des résultats du sérodiagnostic avant et après la chute de la température donnera ainsi un diagnostic précis.

Le défaut de cette méthode consiste dans le fait qu'elle donne un résultat tardif. Au point de vue thérapeutique, ce peut être un inconvénient. Il n'en est pas de même quand le diagnostic exact a une importance au point de vue de la prophylaxie sociale. Si l'hémoculture est négative et que le diagnostic de l'espèce typhique est intéressant, nous croyons qu'il y a là un moyen de diagnostic, qui seul peut donner une réponse certaine.

Dans les cas où l'hémoculture est négative et que l'on veut avoir une réponse urgente, il faut distinguer deux cas :

1° L'agglutination du T est plus forte que celle du paratyphique. En ce cas, *recourir à la séparation* des agglutinines par la saturation;

2° L'agglutination du T est plus faible que celle du paratyphique. En ce cas, il s'agit bien d'une paratyphoïde.

Le diagnostic devra toutefois en ces cas être étayé par les examens ultérieurs.

CHAPITRE VII

TYPHOÏDES INTRIQUÉES CHEZ LES NON-VACCINÉS

Généralités. — Avant d'aborder l'exposé des principaux types d'intrication des courbes d'agglutination, rappelons les points essentiels que nous venons d'établir, et sur lesquels se basera notre interprétation des résultats.

1° La présence d'un germe typhique dans l'organisme provoque toujours l'*apparition d'une agglutinine spécifique*.

Dans l'énorme majorité des cas, le taux de cette agglutinine partant de 0, monte parfois très vite, en deux à trois semaines, atteint un maximum dans la première semaine qui suit la chute de la température, et descend en deux à trois semaines à un taux d'environ 100.

Nous avons vu que parfois les courbes sont précoces, d'autres fois tardives, parfois très hautes, d'autres fois très basses.

Nous avons remarqué que les courbes basses correspondent à des résistances organiques faibles, d'où la gravité de la maladie en ces cas. Nous verrons, dans les pseudorechutes, la deuxième réaction plus faible que la première, et la troisième plus faible que la seconde.

2° *Les coagglutinines* ou agglutinines de groupe *sont toujours inférieures aux agglutinines vraies* qu'elles accompagnent. L'expérience chez les animaux inoculés avec un seul germe le démontre.

3° Au contraire, une agglutinine faible *n'est pas toujours dépendante* d'une agglutinine forte coexistant avec elle dans le sang (obs. Serrurier).

4° En appliquant la méthode de la saturation des agglutinines,

les coagglutinines disparaissent en même temps que les agglutinines vraies qu'elles accompagnent. Au contraire, *une deuxième agglutinine spécifique ne disparaît pas* dans les mêmes conditions.

5° *L'évolution de la courbe d'une agglutinine spécifique est indépendante de celle de la courbe d'une autre agglutinine spécifique.*

Au contraire, la courbe d'évolution d'une coagglutinine est plus ou moins parallèle à celle de l'agglutinine dont elle dépend. Ainsi, chez les paratyphiques antérieurement vaccinés, la courbe due à la vaccination — stationnaire en cas d'une vaccination ancienne (Pignolet), régulièrement descendante, dans le cas d'une vaccination récente (Le Norcy) — n'est pas influencée et n'influence pas la courbe due au développement de l'agglutinine paratyphique.

6° Souvent de très fortes agglutinines n'entraînent *aucune* ou très peu de coagglutinines.

7° L'étude comparative de l'évolution des courbes d'agglutination et des courbes de température montre que l'apparition d'une nouvelle agglutinine *correspond ou suit immédiatement* une modification de la forme générale de la courbe thermique. Il y a toujours, en ce cas, un crochet thermique de deux à trois jours, une période subfébrile, une rechute, un stade amphibole, une réitération qui expliquent l'élévation de cette nouvelle agglutinine.

8° Les fièvres typhoïdes complètes, les fièvres trispécifiques ne présentent *presque jamais de rechutes.*

9° La courbe thermique des paratyphiques vaccinés est le plus souvent d'une *grande simplicité*, un seul germe évoluant dans le sang. La régularité de ces courbes est fonction de leur monospécificité (Pignolet, Le Norcy, Caü. (page 38), etc. Voir aussi Bauvais, Chapon, dans la première partie de leurs courbes (page 47).

Les courbes des maladies typhoïdes plurispécifiques ne présentent pas la même simplicité.

10° Enfin, rappelons que la phase septicémique de la fièvre typhoïde précède la période où apparaît la réaction agglutinante. Celle-ci est en rapport inverse avec la première. Quand le microbe pullule déjà dans le sang, la réaction agglutinante

naît à peine. Elle augmente quand la septicémie décline. Elle est maxima quand la septicémie n'est plus.

* * *

C'est sur ces considérations, basées sur l'expérimentation et sur l'observation clinique de 160 malades environ, que nous nous baserons pour interpréter les faits.

Nous avons résumé précédemment les observations chez les malades vaccinés. Ces observations nous ont montré, presque toutes, des infections monospécifiques. Quelques-unes étaient bispécifiques.

Les deux observations suivantes peuvent servir de trait d'union avec les typhiques non vaccinés.

a) Rouss..., trente et un ans. Pseudorécidive. Embarras gastrique en 1910.

Chute de la température le 10 janvier. Pas de rechute. B = 0.

	29 déc.	6 janv.	* 12	20	26
	—	—	—	—	—
T.	50	50	50	35	35
A.	150	250	650	650	350

Cette observation est en tous points semblable à celle des vaccinés. Le T ne varie pas. Le para A seul varie.

b) Morin. Vacciné en janvier 1915. Paratyphoïde A en août. Reste très affaibli. Entre à l'ambulance de l'École Polytechnique le 1er octobre. Le 8 octobre, il commence à présenter de la fièvre. Celle-ci monte en peu de jours, arrive à 39 degrés le 13 octobre, puis descend jusqu'à la normale qu'elle atteint le 29 octobre. Voici ses taux d'agglutination. B = 0.

	15 oct.	21	23	27	30	7 nov.	22	27	2 déc.	13
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T. .	50	50	150	250	500	350	150	50	20	20
A. .	150	100	50	50	50	50	50	50	50	50

La paratyphoïde A du mois d'août se manifeste par la courbe descendante et puis invariable du A. La maladie nouvelle est une vraie fièvre éberthienne.

* Le trait vertical, dans tous les tableaux, représente la date de la chute thermique.

C'est donc un soldat vacciné en janvier 1915 qui fait une paratyphoïde A au mois d'août, celle-ci suivie d'une pseudo-rechute éberthienne.

Typhoïdes chez les non-vaccinés. — Nous avons choisi parmi nos malades les 80 observations les plus complètes, où nous avons pu suivre les malades jusqu'à leur guérison.

Ces 80 observations peuvent être classées ainsi :

I. — Typhoïdes incomplètes 32 °/₀.

a) Une seule courbe 8,7 °/₀.

b) Deux courbes indépendantes 23,7 °/₀.

II. — Typhoïdes complètes, trois courbes, 68 °/₀.

a) Progressives 2 + 1.	25 °/₀
— 1 + 2.	10 °/₀
— 1 + 1 + 1.	17,5 °/₀
b) D'emblée	15,5 °/₀

I. — *a*) Une seule courbe, 7 malades, 8,7 °/₀.

Bro..., T 350, 150, 150, 100, 75.
Hey..., T 350, 650, 2.000, 3.000, 5.000, 2.000.
Me..., T 350, 20, 20.
Ba..., T 250, 150, 150, 150, 150.
Fr..., T 500, 500, 400, 250.
Dall..., B 1/50.000.
Plau.... T 350, 50, 50.

b) Deux courbes d'agglutination, indépendantes l'une de l'autre, 23,7 °/₀.

α. — D'emblée.

	20 déc.	24	30	6 janv.	11
	—	—	—	—	—
Carp..., T	1.350	950	650	500	500
B	150	500	250	75	35

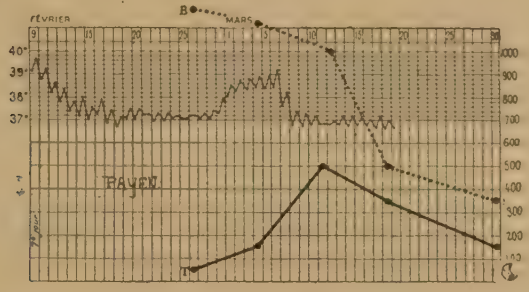
	7 janv.	9	13	15	17	20	22	24
	—	—	—	—	—	—	—	—
Emery..., T	350	400	350	350	350	350	50	50
A	300	400	100	100	100	50	50	50

	12 janv.	18	30	8
	—	—	—	—
Gen..., T	2.000	650	250	50
B	50	50	100	50

De même :

D'H... . . . . T et A
Vi... . . . . T et B
Fil... . . . . T et A
Ple... . . . . T et A
Lab... . . . . T et A
Cre... . . . . T et B
Aub... . . . . T et B
Bo... . . . . A et B

β. — Deux courbes successives. 8 cas, 10 °/₀.



Chez ce malade on observe une fièvre en T survenant comme pseudorechute après une para B.

Guib..., T.	350	350	500	300	100
B	0	100	100	0	0

De même :

She... . . . . T et A
Bri... . . . . T et A
Hub... . . . . A et T
Lari... . . . . T et A
Dele... . . . . B et T
Gon... . . . . A et T

II. — Typhoïdes complètes ou trispécifiques, 68 °/₀.

a) Deux courbes d'emblée et une après. 20 cas, 25 °/₀.

	14 janv.	21	28	5 fév.	10	19	26	6 mars	11
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Laf..., T.	350	250	250	250	500	500	500	250	250
A.	0	0	0	0	50	50	50	100	100
B.	250	350	50	50	50	50	50	20	20

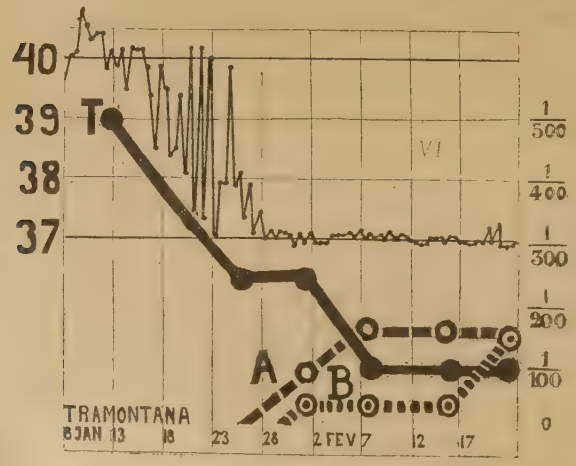
Le A apparaît avec une rechute.

		9 févr.	16	23	29	9	17	28
		—	—	—	—	—	—	—
Marc...,	T.	500	500	300	150	150	50	50
	A.	50	50	50	100	150	100	50
	B.	0	0	20	50	50	100	100

Chute à 37°5, le 17 février. Stade subfébrile du 17 au 23 février.

De même :

Pel...	TB et A
Ova...	TB et A
Gau...	TB et A
Duff...	TB et A
Jer...	TB et A
Mon...	TA et B
Rey...	TA et B
Gau...	TA et B
Bo...	TA et B
Du...	TA et B
Dir...	TA et B
Pete...	TA et B
Bia...	TA et B
Fer...	TB et A
Rob...	TA et B
Ric...	TA et B
Sab...	TA et B
Doun...	TA et B



Le stade dit amphibole d'une infection éberthienne et l'apparition des agglutinines A et B.

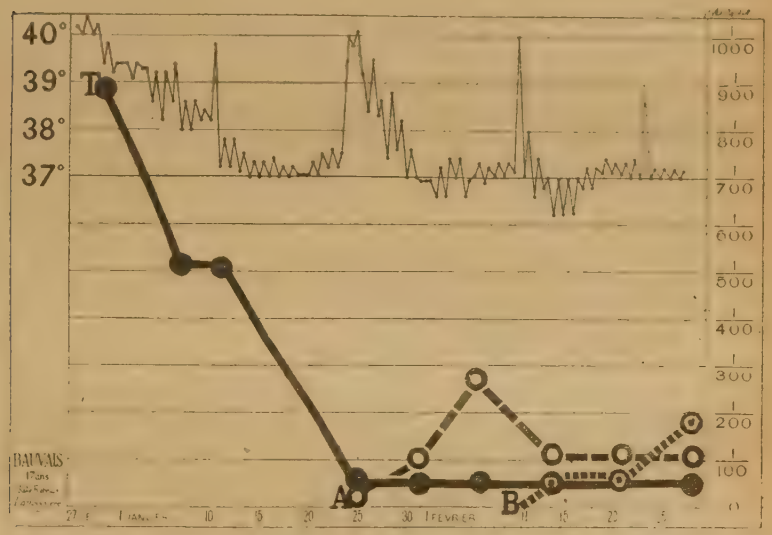
b) Une infection d'abord et deux ensuite d'emblée. 8 cas 10 %.

Tramontana (apparition des courbes A et B après le stade amphibole).

Four...

	21 fév.	25	2 mars	6	11	16	21	31	9 avril	13	24
T.	0	20	950	5.000	11.000	15.000	50.000	11.000	11.000	11.000	5.000
A.	0	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
B.	150	950	1.000	1.350	1.350	2.000	2.000	2.000	2.000	1.000	1.000

(Ici le A semble être une coagglutinine). Remarquer l'intrication T et B, la courbe du B étant d'abord supérieure, celle du T l'étant ensuite.



Secousses thermiques survenues au dernier stade de la fièvre typhoïde éberthienne, et qu'il est possible, grâce à la courbe des agglutinines, de rattacher à l'invasion successive de A et de B.

Mart...

			STADE SUBFÉBRILE				
	12 janv.	20	26	1er févr.	7	16	23
T.	2.000	1.350	500	150	100	50	50
A.	0	0	20	150	150	100	100
B.	0	0	20	20	20	50	50

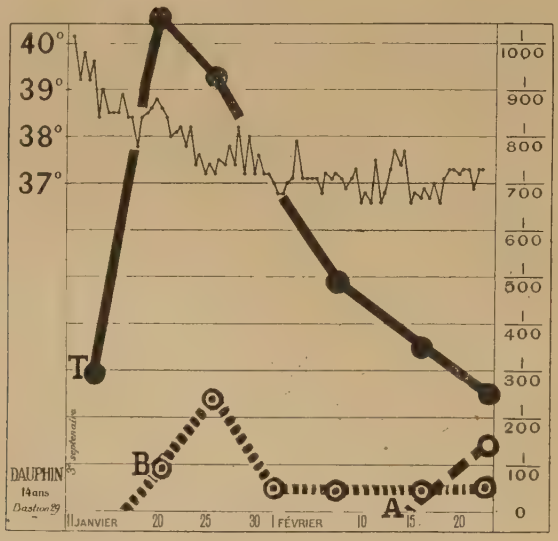
De même :

Bai...	T et AB
Verc...	T et AB
Ber...	A et TB
Pod...	T et AB

c) Les trois courbes apparaissent progressivement. Pseudo-chutes successives. 14 malades, 17,5 °/₀.

Bauvais (page 47).

Dauphin.



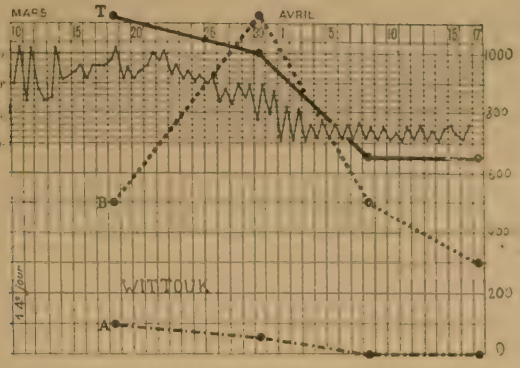
O. Chapon (page 25).

De même :

Vil...	A + T + B
Der...	B + T + A
Deh...	T + A + B
Tou...	T + B + A
Col...	T + A + B
Vaul...	T + A + B
Mail...	A + T + B
Lel...	A + T + B

d) Les trois courbes apparaissent d'emblée, 15,5 °/₀.

Wittouk.



	3 févr.	10	18	25	3 mars
	—	—	—	—	—
Cret..., T.	50	50	50	100	100
A.	350	650	250	250	250
B.	50	50	50	100	100

	28	3 févr.	12	19	28	3 févr.	10
	—	—	—	—	—	—	—
Ser..., T . . .	300	500	2.000	2.000	150	50	50
A . . .	150	950	100	20	20	20	20
B . . .	50	20	20	10	0	20	0

	4 févr.	11	18	30	8 mars	17
	—	—	—	—	—	—
Vlas..., T	300	500	350	250	100	100
A	20	50	50	50	50	50
B	20	50	50	100	50	0

	16	23	29	9	17	13
	—	—	—	—	—	—
Coch..., T.	250	250	350	950	500	250
A.	50	100	100	50	50	50
B.	150	150	50	50	50	50

De même : Greb..., Ler..., Va..., Ra..., Le..., Arot..., Pan..., Au...

CHAPITRE VIII

SÉPARATION DES BACILLES TYPHIQUES

Observations expérimentales. — 1° *Les réactions d'un mélange de bacilles du groupe typhique sont celles du microbe prédominant.*

Mettons une goutte de A avec 25 gouttes de T dans un bouillon glucosé. Ce mélange ne fermente pas et il noircit le sous-acétate de Pb, comme s'il n'y avait que du T. Inversement, mettons 25 gouttes de A et 1 goutte de T, le mélange fermente et ne noircit pas le sous-acétate de Pb. De même avec les mélanges T et B.

Tout se passe comme si le microbe, qui est en petite quantité, était masqué par la pullulation de l'autre.

Cette observation, que nous avons vérifiée plusieurs fois expérimentalement, explique pourquoi on ne s'est jamais demandé si l'infection typhique n'était pas une infection plurispécifique.

2° L'isolement de deux bacilles typhiques mélangés intimement et où l'un prend la prédominance sur l'autre, est presque impossible par les méthodes ordinaires.

I. **Séparation par la méthode des tubes à sable.** — Nous avons appliqué — pour faire cette séparation — le procédé décrit par Cambier, mais utilisé d'une façon particulière. Cet auteur a montré que, dans les cas où le bacille typhique (ou autre bacille mobile) était mélangé à d'autres microbes non mobiles, on pouvait les en séparer grâce à leur mobilité. En effet, en ensemençant les microbes au-dessus d'une couche de sable, les seuls qui

passaient étaient ceux qui étaient mobiles, et entre ceux-ci, les premiers arrivés étaient ceux qui étaient les plus agiles.

Principe de la méthode que nous employons. — Les bacilles du groupe typhique ont tous la même mobilité. En les ensemençant au-dessus d'une couche de sable, ils passent tous aussi vite. Mais, en rendant les uns immobiles par l'agglutination, on peut les empêcher de passer. Étant donné, par exemple, un mélange de bacilles T et A, pour empêcher le T de passer par la couche de sable, nous mettons la culture qui contient le mélange en contact avec du sérum agglutinant T. Seul le A pourra donc passer à travers le sable. Nous aurons ainsi isolé le A. Pour avoir le bacille d'Eberth pur, il faut faire le contraire, c'est-à-dire empêcher le A de passer, en l'agglutinant.

Technique. — 1° Biliculture sanguine douze à vingt-quatre heures.

2° Réensemencement sur bouillon ordinaire (les bacilles poussant plus ou moins agglutinés dans la bile à cause des propriétés agglutinantes du sang, il faut les réensemencer pour leur rendre la mobilité). Étuve six à huit heures.

3° Éprouver les réactions de cette culture sur bouillon glucosé et au sous-acétate de Pb, pour voir quel est le microbe qui prédomine.

4° Supposons que ce microbe prédominant est du T (pas de dégagement gazeux dans le bouillon glucosé, noircissement du sous-acétate de Pb). Nous mettrons dans un tube contenant 10 cm³ de bouillon, 5 à 6 gouttes d'un sérum fortement agglutinant le T. Ensemencer dans ce bouillon agglutinant une goutte du bouillon de culture 2°. Laisser six heures à l'étuve.

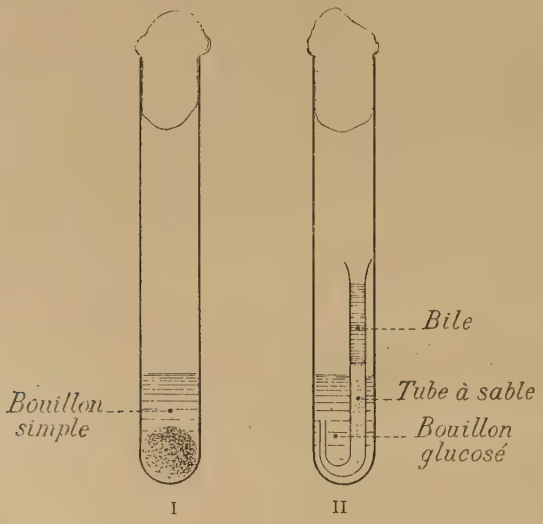
Le bacille d'Eberth poussera agglutiné au fond du tube I, pendant que les paratyphiques pousseront s'il en existe tout en restant mobiles.

5° Ensemencer 1 goutte de la partie supérieure du tube I où se trouveront, par conséquent, surtout les bacilles non agglutinés, dans le tube à sable.

Celui-ci est constitué par un petit tube recourbé en crosse qui se trouve à l'intérieur d'un tube à essais ordinaire contenant une dizaine de centimètres cubes de bouillon glucosé.

Le tube sablonneux, qui se trouve à l'intérieur, est ouvert à ses deux extrémités. La partie inférieure recourbée en crosse est effilée. L'ouverture supérieure présente un rebord dont le rôle est de tenir à distance le tube de sable de la paroi de verre du grand tube, et empêcher ainsi que le bouillon glucosé monte par capillarité entre les deux surfaces de verre et vienne s'infecter par le contenu du tube à sable.

Ce tube a le diamètre d'une pipette (4 à 5 millimètres) et la



longueur de 12 à 15 centimètres. Il est rempli de sable fin, tamisé, jusqu'à son 1/3 supérieur.

On le stérilise au four, dans un verre recouvert d'un morceau de papier.

Au moment de l'emploi, on le prend avec une pince flambée et on l'introduit dans le tube à bouillon glucosé.

Ajouter un peu de bile jusqu'à 2 à 3 centimètres de l'ouverture, ainsi que quelques gouttes du même sérum agglutinant que celui qui a été mis dans le tube I.

Ensemencer cette bile avec une goutte du bouillon de culture du tube I.

Précautions à prendre. — Le sérum de lapin vacciné, sérum agglutinant, doit être stérile et conservé à la glacière.

Avant de mettre la bile dans le tube à sable et après l'ense-

mencement, flamber le 1/3 moyen du tube extérieur, pour sécher complètement la paroi de verre, entre la surface du bouillon et l'ouverture supérieure du tube recourbé.

Dès que l'on constate l'apparition dans le tube extérieur de bacilles mobiles (5 à 6 heures) extraire le tube à sable.

Résultats. — Nous aurons ainsi obtenu dans le tube extérieur une culture où la prédominance ne reviendra plus au bacille initial — T dans notre exemple — mais à un autre qui n'aura pas été agglutiné.

Dans notre cas, nous verrons que le bouillon glucosé extérieur se mettra à fermenter, à cause de la présence du paratyphique, débarrassé du bacille d'Eberth qui le masquait.

On n'aura plus qu'à réensemencer le microbe qui pullule dans le bouillon glucosé pour éprouver sa réaction au sous-acétate de plomb, et à voir par quel sérum spécifique il agglutine, pour étayer son diagnostic.

En procédant de cette façon il nous a été possible de séparer plusieurs fois (7 cas) des bacilles appartenant au groupe typhique, associés dans le sang. A cause de la prédominance de l'un sur les autres, ces espèces microbiennes ne donnaient que la réaction d'une seule d'entre elles.

	BACILLES isolés.	BACILLE prédominant.	SÉRORÉACTION T.	A.	B.	OBSERVATIONS
Cav . .	T + A	T	250	20	0	
STh . .	T + A	T	100	50	0	
Van . .	A + B	A	11.000	50	20	Le T était déjà disparu du sang.
Sou . .	T + A + B	A	20	100	20	
Aga . .	T + A	T	150	20	50	
Ser . .	T + A	T	5.000	100	250	Le B était déjà disparu du sang.

II. **Séparation des bacilles typhiques par la méthode de tubes vaccinés.** — Ce procédé est basé sur l'observation de MM. Chantemesse et Widal, qui ont montré, en 1887, que si un milieu a servi à une culture d'un bacille typhique, ce milieu devenait impropre à une culture ultérieure du même bacille. C'est là la première origine expérimentale de la vaccination antityphoïdique appliquée plus tard à l'homme.

On comprend qu'en vaccinant ainsi, des milieux, d'une façon

successive, avec deux des germes typhiques (TA, TB, AB), celui qui n'y avait pas été déjà ensemencé poussera seul en abondance.

Ayant donc des bilicultures, où la prédominance appartient à un des bacilles typhiques, on pourra aboutir par ce moyen à la séparation des bacilles.

Ce procédé est plus long et moins précis que le procédé par les tubes à sable. Mais il est plus simple et plus facile que celui-ci.

Autre application. — Ces procédés de séparation des bacilles mobiles entre eux pourraient être encore appliqués à la séparation du colibacille, des bacilles typhiques. C'est surtout le procédé du tube à sable décrit plus haut qui pourrait rendre des services dans les recherches du bacille typhique dans les *selles* ou dans les *eaux polluées*. Il suffirait d'agglutiner le colibacille et autres bacilles mobiles pour les empêcher de passer à travers le sable suivant la technique décrite plus haut.

Cette méthode pourrait, il nous semble, rendre de grands services dans la recherche des porteurs de germes cholériques ou typhiques (1).

(1) Nous poursuivons, M. Chantemesse et moi, l'étude de cette application.

CHAPITRE IX

DEUX PERFECTIONNEMENTS A LA TECHNIQUE DE L'EMPLOI DU GLUCOSE ET DU SOUS-ACÉTATE DE PLOMB, DANS LE DIAGNOSTIC DES BACILLES TYPHIQUES.

Le sous-acétate de Pb est un réactif très sensible au dégagement de H^2S qui le réduit à l'état de sulfure de Pb.

Or, d'une part, les cultures de bacille typhique et de para B qui produisent du H^2S, n'en produisent qu'une quantité très petite. D'autre part l'inclusion du sous-acétate de Pb — qui est antiseptique — empêche le développement abondant et rapide des microbes dans les cultures.

Nous avons trouvé que le procédé suivant n'empêchait en rien la rapidité de la culture, le sous-acétate de Pb se trouvant en dehors de celle-ci, tout en restant en contact avec elle. La réponse ne se fait pas attendre plus de six à huit heures.

1° Préparer une solution à 2 p. 100 de sous-acétate de Pb du Codex.

2° Préparer de petits rectangles de papier filtre de 2 centimètres de largeur sur 6 centimètres de longueur.

3° Poser une petite goutte de réactif au milieu de ce rectangle de papier buvard.

4° Stériliser au four Pasteur, dans un tube à essai.

5° Pour l'employer, prendre un de ces rectangles avec une pince flambée, et l'introduire dans un tube de bouillon *ensemencé* de façon que la partie inférieure non imprégnée de sous-acétate de Pb vienne plonger dans le bouillon simple. Celui-ci monte par capillarité et mouille toute l'étendue du papier sans que le réactif se dissolve dans la culture.

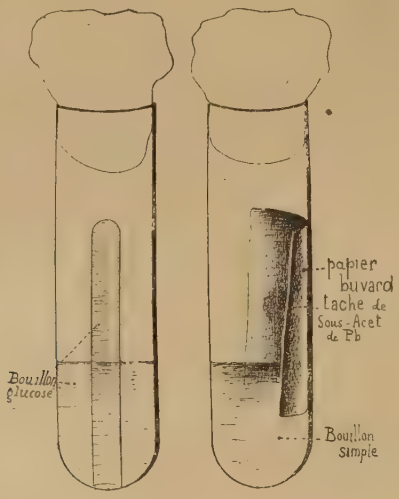
Précautions à prendre. — 1° Ne pas mettre trop de réactif sur le papier.

2° Ne pas confondre la teinte brunâtre que prend la tache de sous-acétate, au four Pasteur, avec le dépôt *très noir, luisant et irisant la lumière* que produit la mince couche de SPb.

3° Faire attention à ce que le liquide ne vienne pas lécher la surface du réactif. Celui-ci est alors enlevé par la culture.

Avantages de la méthode — a. Réponse beaucoup plus rapide que par les autres procédés.

b. Réponse absolument catégorique. Il peut y avoir plus ou



moins de PbS de déposé sur le papier, il ne saurait y avoir de doute s'il y en a ou s'il y en a pas. Même quand il y en a très peu, on reconnaît très facilement son existence, à l'irisation particulière de la lumière qu'il produit.

Marche de la réaction. — 1° Quelques heures après l'ensemencement, il se produit un dépôt de PbS à la partie inférieure de la tache du sous-acétate de Pb. Ce liséré noir et luisant s'étend de plus en plus et finit par couvrir entièrement la surface de la tache.

2° Pour étudier si le bacille fermente le glucose il est nécessaire de se servir de tubes à fermentation, à branche anaérobie,

où les gaz puissent s'accumuler. Ceci est particulièrement utile dans ces mélanges de typhiques et paratyphiques fermentant peu ou d'une façon passagère.

Comme les tubes à fermentation sont très coûteux, nous avons pensé à un dérivé de ces tubes.

Il suffit en effet de munir notre tube de bouillon glucosé, d'un second tube intérieur au premier, rempli du même bouillon et faisant office d'éprouvette à capter les gaz, d'un usage si courant dans les laboratoires de chimie.

Leur mode de préparation est extrêmement simple.

1° Remplir de bouillon glucosé un réservoir allongé (poissonnière, cuvette).

2° Plonger dans le liquide et remplir complètement le grand et le petit tube.

3° Les mettre en place au-dessous de la surface du liquide pour éviter l'entrée de l'air dans le petit tube intérieur.

4° Les tubes étant en place, on peut les sortir du liquide. Le petit tube se trouve renversé et complètement rempli à l'intérieur du grand. A ce moment, au moyen d'une pipette à boule, on extrait l'excès de bouillon glucosé du tube extérieur et on ramène sa surface jusqu'à environ un quart du tube (1).

Remarque. — Remarquons que ces réactions perdent en netteté si on veut les faire ensemble, dans le même tube. Ainsi, le papier-réactif que nous employons et qui noircit en six heures quand on emploie le bouillon ordinaire, ne noircit pas du tout si on emploie le bouillon glucosé.

(1) On nous signale que M. Simon aurait décrit un tube à fermentation analogue composé d'une pipette effilée à l'intérieur d'un tube à bouillon glucosé.

CHAPITRE X

APPLICATIONS

De ces notions nouvelles sur la fièvre typhoïde, que M. le professeur Chantemesse (1) et nous avons démontrées, il découle naturellement deux applications importantes.

Vaccination préventive. — 1° *La vaccination préventive antityphoïdique doit être mixte.* Cette nécessité n'est pas due à ce que les paratyphoïdes seraient importées récemment en France, et que leur fréquence les mettrait sur le même plan que la typhoïde. Elle résulte du fait que la vaccination antityphique monospécifique est incomplète. En d'autres termes, elle ne vaccine pas contre la typhoïde, mais contre cette partie de la fièvre typhoïde qui est occasionnée par le bacille d'Eberth. Pour se mettre à l'abri du danger de la typhoïde, il faut être vacciné contre tous les germes qui lui donnent naissance.

Cette vaccination mixte a été d'abord proposée par Castellani, de Ceylan, il y a une dizaine d'années. Petit à petit, les vues de cet auteur se sont imposées partout. La vaccination mixte fut adoptée en Angleterre, Italie, Russie, etc.

En France, M. Chantemesse n'emploie que du vaccin chauffé triple depuis le mois d'octobre 1915, dans les services de vaccination de l'Hôtel-Dieu, Ecole polytechnique et dans la vaccination des troupes de la Marine. Grâce à M. Widal, le soldat français bénéficie aussi de cette arme contre la maladie.

La réaction provoquée par le vaccin triple n'est guère plus

(1) *Les typhoïdes intriquées*, par MM. A. Chantemesse et A. Grimberg. Communication à l'Académie de Médecine, 6 juin 1916.

forte que celle donnée par le vaccin unique. Injecté avec précaution (d'abord 1/4 cm³, puis 1/2 cm³, 1 cm³ et 2 cm³ à une semaine d'intervalle), il est absolument sans aucun danger.

Vaccination curative. — 2° La vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde, défendue par de nombreux auteurs (Chantemesse, Wright, etc.), à cause de ses excellents résultats cliniques, n'est pas complète si elle est monospécifique.

Dans les typhoïdes intriquées, il est de toute évidence que la vaccinothérapie doit être mixte aussi.

La vaccinothérapie triple est-elle justifiable dans toutes les fièvres typhoïdes, même dans celles qui ne sont pas intriquées? Il semblerait que oui. En effet, en ce cas, elle ne serait pas uniquement curative, mais encore elle pourrait peut-être prévenir les rechutes.

Il nous manque encore des observations suffisamment concluantes pour pouvoir l'affirmer. D'ailleurs, l'injection de vaccin curatif triple dans les typhoïdes monospécifiques ne risque-t-elle pas de donner naissance à une phase négative de l'immunité? Et par ce fait, ne pourrait-elle pas déclancher une nouvelle infection contre laquelle on voulait justement lutter?

Ce sont là des questions que seule la clinique pourra résoudre.

CONCLUSIONS

1° La fièvre typhoïde des cliniciens correspond souvent, non pas à une infection unique (éberthienne ou paratyphique), mais bien à une infection multiple, constituée par un mélange plus ou moins grand des trois germes du groupe typhique.

2° L'invasion de l'organisme se fait ordinairement d'une façon progressive, comme si l'un des germes préparait le terrain à l'envahissement des autres; mais elle peut se faire d'emblée. Dans le premier cas, l'intervention d'un nouveau germe se traduit en clinique par des modifications de la courbe thermique (stade amphibole, rechute, réitération, etc.). Ces dernières ne sont donc que l'expression clinique de l'intrication des infections typhoïdiques.

Chose remarquable, dans les infections multiples d'emblée, les rechutes manquent presque toujours.

3° L'examen du sang pratiqué une seule fois — hémoculture ou agglutination — ne met au jour que la notion de l'existence d'une maladie typhoïde. En réalité, il ne donne qu'une idée incomplète de l'évolution bactériologique de l'infection.

4° Pour se rendre compte exactement de l'évolution d'une fièvre typhoïde, il faut :

a) Faire des mensurations exactes et répétées du taux d'agglutination. Nous avons montré la précision, la facilité, la commodité d'un procédé de sérodiagnostic macroscopique et mensuratif, à l'aide d'une suspension de bacilles typhiques exactement titrés à 1 milliard par cm^3, procédé décrit en 1912 par MM. Chantemesse et Rodriguez.

b) Pratiquer la séparation des diverses agglutinines, par la méthode de saturations successives.

c) Etablir la présence des bacilles typhiques divers, dans le

produit de l'hémoculture, par le procédé que nous avons exposé.

5° De ces notions, il découle naturellement que la méthode de la vaccination antityphoïdique mixte, proposée par Castellani et adoptée successivement en divers pays (Angleterre, Russie, Italie, Allemagne), pratiquée depuis 1915 dans les services civils de vaccination de M. Chantemesse, et parmi les troupes de la Marine, introduite dans l'armée française grâce à M. Widal, est absolument légitime, car complète.

6° La vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde plurispécifique doit être également faite à l'aide d'un vaccin dilué mixte.

Vu par le président de la thèse :

A. CHANTEMESSE.

Vu :

Le Doyen : LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris :

L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 5

CHAPITRE PREMIER

Diagnostic de la fièvre typhoïde 7

Sérodiagnostic. — Hémoculture.

Marche suivie dans ce travail 8

Sérodiagnostic mensuratif. — Saturation des agglutinines. — Séparation des bacilles typhiques. — La fièvre typhoïde est souvent une maladie plurispécifique. — La typhoïde est une maladie cyclique. — Les typhoïdes intriquées. — Pseudorechutes. — Succession des infections. — Typhoïde et vaccination. — Pseudorécidives. — Le sérodiagnostic paradoxal. — Utilité du sérodiagnostic dans la typhoïde.

CHAPITRE II

Sérodiagnostic macroscopique et mensuratif. Technique . . . 14

CHAPITRE III

La courbe du taux d'agglutination. Ses rapports avec la courbe thermique 18

Les modes de la réaction agglutinante.

Signification des variations de la courbe d'agglutination . . . 21

Application au pronostic de la typhoïde. — Application à l'interprétation des courbes d'agglutination dans les typhoïdes intriquées.

CHAPITRE IV

Étude des coagglutinines et des agglutinines 23

Expériences chez le lapin. — Caractères des coagglutinines. — Indépendance des courbes des agglutinines.

CHAPITRE V

Séparation des agglutinines par la saturation 28

Historique. — Cosaturations. — Vérification chez le lapin. — Une hypothèse sur l'action prédisposante des typhoïdes les unes pour les autres. — Technique de la séparation. — Quantité de bacilles à employer pour la saturation. — La formule de la saturation. — Manuel opératoire. — Valeur de la méthode. — Résultats.

CHAPITRE VI

Paratyphoïdes chez les vaccinés 37

Généralités. — Quelques observations. — Action prédisposante du vaccin monospécifique. — Diagnostic des paratyphoïdes chez les vaccinés.

CHAPITRE VII

Typhoïdes chez les non-vaccinés 41

Généralités. — Classification. — Typhoïdes incomplètes. — Une seule courbe. — Deux courbes indépendantes. — Typhoïdes complètes, trispécifiques.

CHAPITRE VIII

Séparation des bacilles typhiques associés 50

Observations expérimentales. — I. La méthode du tube à sable. — Technique. — Résultats. — II. Séparation par la méthode des tubes vaccinés. — Autres applications de ces méthodes.

CHAPITRE IX

Deux perfectionnements apportés à la technique 55

De l'emploi du glucose et du sous-acétate de Pb.

CHAPITRE X

Applications 58

Vaccination préventive. — Vaccination curative.

Conclusions 60

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.